

Aus dem Pathologisch-anatomischen Institut der Universität Basel
(Vorsteher: Prof. Dr. A. Werthemann)
(Arbeit unter der Leitung von Prof. Dr. F. Roulet)

**Über die Einschlüsse
in den Langhans'schen Riesenzellen,
ihre Beziehungen zur produktiven
Tuberkulose und ihre genetischen
Zusammenhänge**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

Hans Hug

von Sulz (Aarg.)



VERLAG VON S. KARGER IN BASEL

Von der Medizinischen Fakultät genehmigt auf Antrag von Professor
F. Roulet.

Tag der Promotion: 23. Dezember 1954.



Sonderdruck aus «Schweiz. Zeitschrift für Allgemeine Pathologie und
Bakteriologie», Vol. 18, No. 2, 1955.

1. Einleitung.

Das pathohistologische Bild der Tuberkulose wird bekanntlich vor allem von zwei wohldefinierten Elementen, der Epitheloidzelle und der Langhansschen Riesenzelle, bestimmt. Das quantitativ verschiedene Auftreten der Langhansschen Riesenzelle dürfte wesentlich von der Resistenz des befallenen Organismus und eventuell von der sogenannten Virulenz des Tuberkelbazillus abhängen. Nach der heute allgemein gültigen Ansicht entstehen die Epitheloidzellen wie auch die Langhansschen Riesenzellen an Ort und Stelle, wobei angenommen wird, daß letztere sich sowohl aus Histiozyten, aus Adventitialzellen und eventuell auch aus Endothelien entwickeln können (vgl. *Nußbaumer*). Mit vollem Recht besteht deshalb die Ansicht, daß es sich bei der Langhansschen Riesenzelle um eine schwer toxisch geschädigte Zelle handelt. Die relativ geringe Zahl von Riesenzellen bei gewissen produktiv verlaufenden Tuberkulosen kann vielleicht mit einer rascheren Toxinneutralisierung bei erhöhter Resistenz zusammenhängen. Fast ausnahmslos lassen sich nur in der «excessiv produktiv» verlaufenden Tuberkulose Riesenzellen nachweisen, deren Protoplasmaleib morphologisch seltsame Gebilde enthält. Der Zusammenhang zwischen produktiver Tuberkulose und korpuskulären Einschlüssen scheint bis heute in der Literatur noch nicht beschrieben worden zu sein.

Nach *Langhans* ist die im tuberkulösen Granulationsgewebe auftretende Riesenzelle mit «ausschließlich an der Peripherie des großen Zellkörpers» gelagerten Kernen, definiert. Von ihm wird das Protoplasma dieser Zellart als «granulierte Masse» bezeichnet. Wenig später entdeckte *Lübmow* wiederum in der Langhansschen Riesenzelle «konzentrische Körper». *Herxheimer* und *Roth*

sahen körnchenartige Gebilde, die von einem Strahlenkranz umgeben waren und von ihnen als kristalloide Bildungen eines Eiweißkörpers, der sich färbereich wie Elastin verhält, angesehen wurden. *Metchnikoff* leitet von den «häufigen Einschlüssen lebloser Fremdkörper» seine Phagozytenlehre ab. Er nimmt an, daß es sich bei den verschiedenartigen Einschlüssen um Stufen umgewandelter Tuberkelbazillen handelt. Diese Einschlüsse erhalten «allmählich eine deutliche Kontur und einen gelben Farbton». In einer späteren Phase werden die morphologisch veränderten Bazillen «zu einem kompakten Haufen vereinigt, welcher bernsteinähnlich aussieht». *Welker* vermutet ebenfalls in der gelben Masse zusammengeschmolzene Tuberkelbazillen. *Denton* und *Dalldorf* gehen einen Schritt weiter, indem sie die spezifische tuberkulöse Natur der Langhansschen Riesenzellen wie auch diejenige der Einschlüsse ablehnen, da sie die beiden Elemente in unspezifischen chronischen Salpingitiden auffinden konnten. Die Einschlüsse gaben positive Reaktion auf Kalzium- und Magnesiumphosphat. Weil solche Gebilde sich auch im Tubenlumen in einer basophilen Masse eingelagert fanden, vermuten die beiden Autoren eine Ausfällung aus der Gewebsflüssigkeit. *Rauh* schließt sich dieser Ansicht an und sieht in diesen Einschlüssen nur einen Nebebefund. In einer ausführlichen Arbeit über die Struktur und Pathologie des Zentroplasmas führt *Orsós* sämtliche Einschlüsse, sowohl der Langhansschen wie der anderen Riesenzellen, auf pathologisch veränderte Zustände des Zentroplasmas zurück. Die Veränderungen können so weit gehen, daß es zu einer Verkalkung kommt, «wobei die Kalkausscheidung kristallinisch und auch amorph sein kann.» «Ist die Sphäre gänzlich verkalkt, so kann die Inkrustation in Form von konzentrischen Schichten auf das übrige Zytoplasma sich fortsetzen und schließlich die ganze Riesenzelle befallen.» Von *Zäh* wird eine Gruppe der Konkreme als verkalkte Einschlüsse von zwiebel-schalenartigem Aufbau angegeben. *Voldet* unterscheidet zwischen konzentrischen, verkalkten Einschlüssen und solchen mit asteroidem Aufbau, verneint aber die für den Morbus Besnier-Boeck-Schaumann (MBBS) spezifische Natur der Konkreme. *Friedmann* hingegen glaubt an die für MBBS spezifische Ätiologie der Einschlusskörperchen. *Sklavlem* und *Ritterhoff* untersuchten Lungen, die sowohl von MBBS als auch von einer Asbestose befallen waren. In den typischen MBBS-Läsionen beobachteten sie doppelbrechende, unregelmäßig geformte Einschlüsse. *Berg* und *Bergstrand* erwähnen nur nebenbei langgestreckte, stabförmige Einschlüsse, beschäftigen sich aber vorwiegend mit den konzentrischen. Sie sind gegen eine spezifische Ätiologie dieser Konkreme. *Engle* berichtet, daß er in konzentrischen Einschlüssen, auch Schaumann-Körperchen genannt, Eisen nachweisen konnte. Die ausführlichste Beschreibung dieser konzentrischen Körperchen gibt *Schaumann*. Entsprechend der geschichteten Struktur dieser Konkreme werden sie von *Gouygou* als Phylloolithen bezeichnet. Ihm gelang ihr Nachweis bei der chronischen Nierentuberkulose. *Gouygou* und *Delarue* beschreiben sie in Fällen von MBBS und hypodermalem Sarkoid Darier-Roussy. *Bergstrand* möchte diese Einschlüsse zur Diagnose des MBBS am Biopsiematerial verwenden. Von *Barrie* und *Bagoch* wird erstmals darauf hingewiesen, daß in Fällen, welche die ausgeprägteste Fibrose zeigten, sich doppelbrechende Partikel in den Granulomen fanden. *Teilum* beschäftigt sich vorwiegend mit dem physiologisch-chemischen Vorgang bei der Entstehung der Einschlüsse. Er kommt zum Schluß, daß es sich um eine Art Ausfällung von

Eiweißen an der Grenze von zwei verschiedenen chemischen Medien handeln müsse. Nach *Burne* gilt das Vorkommen von Schaumannschen Körperchen in den Tuben als eindeutiges Zeichen für eine alte oder noch floride Tuberkulose. In einer erst kürzlich erschienenen Arbeit von *Gedigk* über die Histochemie des Zentralapparates in pathologisch veränderten Zellen bei großzelliger Lymphknotentuberkulose wird erneut über die Frage des Zusammenhanges von Konkrement und Zentralapparat diskutiert. Der Autor betont, daß es ihm nicht gelungen sei, sichere Zusammenhänge zwischen dem Zentralapparat und den in den Epitheloid- und Riesenzellen auftretenden partiellen Verkalkungen und Kristalleinschlüsse zu finden.

Wie man aus dieser Zusammenstellung entnehmen kann, sind die Ansichten geteilt, nicht nur bezüglich der Genese, sondern vor allem auch in bezug auf die rein morphologische Erscheinung der Einschlüsse.

2. Eigene Untersuchung.

a) Methode und Fragestellung.

Um eine möglichst große Zahl von Beobachtungen zu erhalten, habe ich sämtliche zur Verfügung stehenden Sammlungsschnitte von tuberkulöser Lymphadenitis, Schnittserien von Nieren- und Tubentuberkulosen und einige Fälle von Boeck-Schaumannscher Granulomatose nachuntersucht (im ganzen an die 100 Fälle).

Aus der Literaturübersicht ergibt sich, daß die verschiedensten Ansichten bezüglich der Genese und der differentialdiagnostischen Bedeutung der Einschußkörperchen bestehen. In der vorliegenden Arbeit wurde das Hauptgewicht auf das Verhältnis der Langhansschen Riesenzellen zu den eigenartigen Einschlüssen, dann auf die Beziehungen der Einschußkörper enthaltenden Langhansschen Riesenzelle zum umgebenden Gewebe und schließlich das quantitative Verhältnis dieser Zellen gegenüber den verschiedenen Formen der Tuberkulose gelegt. Es wurde also versucht, Aufschluß zu erlangen über mögliche Zusammenhänge zwischen exsudativer und produktiver Tuberkulose und der Einschußkörperbildung.

Mikroskopisch am ertragreichsten waren die Lymphknoten, dann folgten Lunge, Milz und Eileiter. Die zur Kontrolle durchgesehenen Blockserien der exsudativen Nierentuberkulose und der Tubentuberkulose förderte keinen einzigen Einschuß zutage. Zeigte aber die Histologie nur eine geringe proliferative Tendenz, so konnten schon die verschiedenen Veränderungen in den Langhansschen Riesenzellen festgestellt werden, die sich morphologisch in vier gut abgrenzbare Gruppen einteilen ließen. Im Sinne eines Vorstadiums wurde eine eigenartige, vakuolige Umänderung im

Protoplasmaleib der Riesenzelle gedeutet. In die erste Gruppe gehören alle jene Einschlüsse, welche die Grenzen der Langhansschen Riesenzelle nie überschreiten und höchstens nur etwa ein Drittel des Protoplasmaleibes beanspruchen. Morphologisch imponieren sie als zackige, kristalloide, gelblich gefärbte und transparente Gebilde, die keine Grundform erkennen lassen. Im polarisierten Lichte zeigen sie Doppelbrechung. Die nächste Gruppe enthält die Konkreme, welche schon von mehreren Autoren (*Schaumann, Orsós, Voldet, Gouygou*) beschrieben worden sind und in die Literatur als Schaumannsche Körperchen Eingang gefunden haben. Die nachfolgende Gruppe wird von einem eigenartigen Konkrement gebildet; seine Grundform entspricht einer langen dünnen Nadel, die von einer einzelnen oder mehreren verschieden intensiv sich anfärbenden Schalen eingeschlossen wird. Die Enden können kolbenartig aufgetrieben sein, und es können seitlich, der Grundform entsprechende, ebenfalls kolbig aufgetriebene, jedoch kürzere Abzweigungen auftreten. In die letzte Gruppe gehören die ebenfalls von mehreren Autoren (*Voldet, Friedmann*) beschriebenen asteroiden Körperchen.

b) Die strukturellen Veränderungen im Zytoplasma der Langhansschen Riesenzelle.

In den Lymphknoten eines an einer schweren Tuberkulose mit basaler Meningitis tuberculosa, Konglomerattuberkel der Nebennieren und mit abheilender fibröser, hyalin-sklerotischer Tuberkulose der portalen, parapankreatischen und paraaortalen Lymphknoten ad exitum gekommenen Patienten zeigen die Langhansschen Riesenzellen alle Übergänge bis zur Fremdkörperriesenzelle. Der typisch histologische Aufbau eines Lymphknotens ist fast vollständig durch ein sehr zellarmes, hyalines, faserreiches Gewebe verdrängt. Dieses zellarme Gewebe ist mit vereinzelt Langhansschen Riesenzellen durchsetzt, deren zentrale Partien des Protoplasmas schwach angefärbt und granuliert sind. Bei dem Typus der Fremdkörperriesenzellen fehlt diese Veränderung vollständig. In Schnitten durch einen Lymphknoten mit ausgesprochener MBBS-Läsion, die jegliche Zeichen eines exsudativen Vorganges vermissen lassen, ist die Infiltration des Gewebes etwas diffuser, weniger sklerotisch und zellreicher. Recht häufig finden sich Riesenzellen, die meist im Zentrum einer follikelartig angeordneten, den epitheloiden Zellen nicht unähnlichen Zellgruppe liegen. Diese

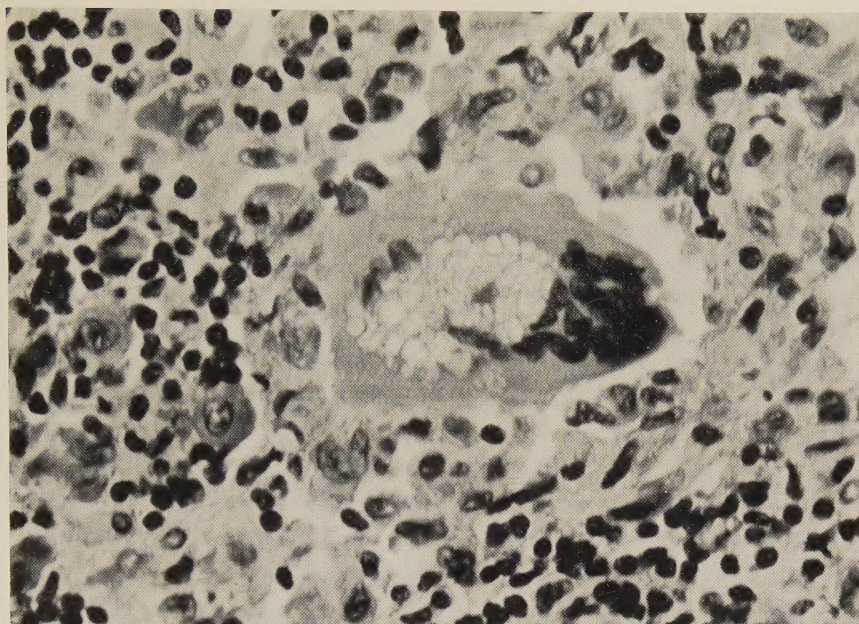


Abb. 1.

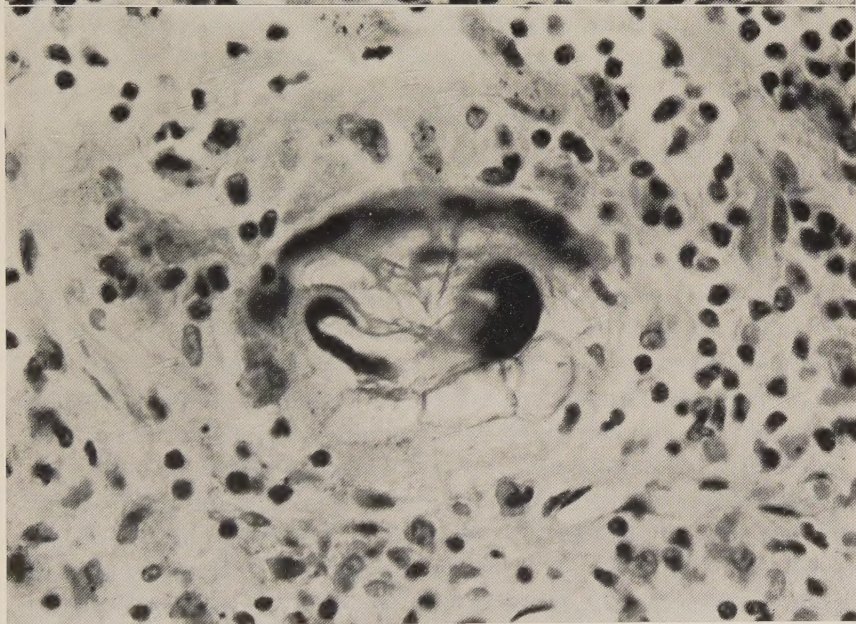


Abb. 2.

Abb. 1. Tuberkulöse Riesenzelle mit scharf begrenzter, wabiger Veränderung des Protoplasmas. Vergr. 600 $\times$.

Abb. 2. Kristalloide Ausfällungen im Anfangsstadium der Verkalkung. Die Schichtung ist bereits angedeutet. Vergr. 600 $\times$.

fraglichen epitheloiden Zellen stehen in einem lockeren Zusammenhang und sind ziemlich plasmareich, welches sich intensiv basophil anfärbt. Sogar Riesenzellen vom Typus Sternberg treten ganz vereinzelt in Erscheinung. Die klassische Langhanssche Riesenzelle mit großem Protoplasmaleib und zahlreichen randständigen Kernen überwiegt aber stark. An diesen Zellen fällt die eigenartige Veränderung im Zytoplasma auf. Die Peripherie des Zelleibes wird von einem relativ breiten Saum unveränderten Protoplasmas gebildet, während gegen das Zentrum zu vom Randplasma scharf abgegrenzte, großwabige Veränderung des Plasmas folgt, welches als Ganzes die Form eines Ovals bildet (Abb. 1). Die einzelnen Kammern erscheinen optisch leer. Die Septen, welche die Wände der Kammern bilden, sind von gleicher basophiler Färbung wie das übrige Zytoplasma. Die Zellkerne liegen in dem relativ breiten Plasmasaum und lassen weder eine Pyknose noch Karyorrhesis erkennen. In diesem Präparat treten schon einige Einschlüsse auf, die im folgenden Abschnitt besprochen werden sollen.

c) Die morphologische Beschaffenheit der korpuskulären Einschlüsse in den Langhansschen Riesenzellen.

1. Kristalloide Einschlüsse.

In der neueren Literatur finden die kristalloiden Einschlüsse kaum mehr Erwähnung, trotzdem sie sehr zahlreich sind und wahrscheinlich das Zentrum der Schaumannschen und der asteroiden Körperchen bilden.

In Fällen von tuberkulöser Salpingitis proliferativer Art entwickeln sich ziemlich häufig kristalloide Einschlüsse, die keinen bestimmten Bauplan erkennen lassen. Sie sind zackig und klumpig. In der Hämatoxylin-Eosin-Färbung (HE) sind sie gelblich tingiert, transparent und im polarisierten Lichte doppelbrechend. Ihre Größe wechselt vom kaum sichtbaren Konkrement bis zum Einschlußkörperchen, welches eine Riesenzelle fast vollständig ausfüllt und zu zersprengen droht. Diese kristalloiden Gebilde liegen nie extrazellulär und bevorzugen im Zellinnern die kernfreie Region im Protoplasma. Sie sind meistens ziemlich zentral im Protoplasmaleib eingelagert. Das Zellplasma ist im HE-Präparat basophil angefärbt, wobei es sich um die Einschlüsse herum etwas aufhellt. Die Zellkerne sind etwas weniger zahlreich, färben sich nur schwach an und zeigen regressive Veränderungen. Ein spezifisches

Granulationsgewebe ist nicht vollständig ausgebildet. In der Umgebung bestehen noch die Zeichen einer ablassenden akuten Entzündung mit geringer Hyperämie der Gefäße, massiver Rundzelleninfiltration usw. Exsudativ-nekrotische Vorgänge sind nicht erkennbar. Die Zahl der Riesenzellen ist eher gering, dafür enthält aber jede ein Konkrement.

Bei der tuberkulösen Lymphadenitis cervicalis kommt das chronische proliferative Moment der Entzündung oft noch viel stärker zur Geltung. Das lymphatische Gewebe ist granulomartig vom tuberkulösen Gewebe durchsetzt und verdrängt. Dabei sind fast ausschließlich große Epitheloidzellen am Granulomaufbau beteiligt, die Riesenzellen sind ausgesprochen selten und liegen zentral in den Knötchen. Jede dieser Zellen enthält einen kristalloiden Einschuß, welcher, zackig begrenzt, öfters in kleine Partikelchen zerfällt, wobei dann eine schollenartige Schichtung erfolgt. Eine einheitliche Form der Einschlüsse läßt sich nicht feststellen. Durch die gebräuchlichen Farbstoffe lassen sie sich nicht anfärben. Im durchfallenden Licht kann eine leicht gelbliche Tönung festgestellt werden. Im polarisierten Lichte erfolgt Doppelbrechung. Die Konkreme sind relativ groß und füllen einzelne Riesenzellen ganz aus, wobei die Kerne an den Rand gedrängt und zusammengepreßt sind. Die gelegentlich feststellbare extrazelluläre Lagerung dürfte wohl ein Kunstprodukt sein, hervorgerufen durch die Schnitttechnik.

In Präparaten der Lunge eines Falles von MBBS mit ausgeprägter Sklerosierung des Lungengewebes, aber auch mit diffuser Rundzelleninfiltration des noch wenig sklerosierten Gewebes finden sich in den Infiltraten eingestreut zahlreiche Langhanssche Riesenzellen; einzelne Riesenzellen sind mehr vom Fremdkörpertyp. Die Einschlüsse liegen fast ausschließlich in den spezifischen Riesenzellen und entsprechen in ihrer Form ganz den oben beschriebenen. Es fällt vor allem die große Menge der Einschlüsse auf. Zugleich tritt die sklerotische Komponente viel stärker in Erscheinung. Abb. 2 zeigt eine Riesenzelle, deren Kerne stark pyknotisch verändert und an die Peripherie verdrängt sind. Die Verlagerung der Kerne wird durch bröckelige kristalloide Einschlüsse verursacht. Um die Konkreme herum hat sich ein schalenartiges, kristalloides, wurstförmiges Gebilde gelegt, das an seinen beiden Polen geringe Spuren von Verkalkung aufweist.

Diese Einschußart zeigt recht deutlich den Übergang zur nächsten Gruppe.

2. Verkalkte und geschichtete kristalloide Einschlüsse.

Fast sämtliche Publikationen der letzten Jahre beschäftigen sich mit dieser Art von Einschlüssen. Von *Schaumann* stammt die ausführlichste Beschreibung, weshalb die Konkreme oft als Schaumannsche Körperchen bezeichnet werden. Eine neue Beschreibung stammt von *Gouygou*, der sie bei Nierentuberkulosen gefunden hat. Von ihm stammt die Bezeichnung «*Phyllolith*» wegen des eigenartigen Aufbaues. *Metchnikoff* scheint, nach seinen Skizzen zu schließen, als erster sowohl die kristalloiden wie auch die verkalkten Einschlüsse beschrieben zu haben.

Auch bei dieser Gruppe von Einschlüssen hängt ihr zahlenmäßiges Auftreten stets vom pathohistologischen Geschehen ab. Präparate mit ausgesprochener exsudativ-nekrotischer Tuberkulose sind immer ohne Einschlüsse, während sie in produktiv verlaufender Tuberkulose wiederum recht zahlreich sind. Ihre Lagerung ist auch hier wieder vollständig intrazellulär. Sie können aber die Größe der Riesenzelle überschreiten und die Zelle sprengen; es ist aber diese extrazelluläre Lagerung immer sekundär. Die größeren Konkreme sind sehr massiv verkalkt und können auf diese Weise dem Mikrotom einen gewissen Widerstand entgegensetzen, so daß es auch so zur Zertrümmerung der Riesenzelle kommen kann.

In Lymphknoten mit recidivierender Epitheloidzellentuberkulose wie bei lymphoglandulärer Exacerbation ist das lymphatische Gewebe meist bis auf geringe Reste durch ein nestartig angelegtes, epitheloidzelliges Granulom ersetzt oder verdrängt. Stellenweise sind die Epitheloidzellen selten und durch ein faseriges, zellarmes Gewebe ersetzt. Vorwiegend die kleinen Granulome enthalten im Zentrum eine Langhanssche Riesenzelle, die jeweils ein Schaumannsches Körperchen enthält. Merkwürdig ist, daß ganze Partien von Granulomen ohne eine Riesenzelle sind, während in andern Partien jedes Granulom eine solche enthält. Die Riesenzellen mit ihren Einschlüssen befinden sich an jenen Stellen, wo der Prozeß noch am jüngsten zu sein scheint, wie aus der geringgradigen Sklerosierung zu schließen ist. Sobald das Konkrement eine gewisse Größe erlangt hat, erscheint die Zelle lädiert: Das Protoplasma wird durch das Konkrement immer mehr verdrängt, bis schließlich nur noch ein schmaler Saum wie eine Kapsel sich um dieses legt. Der Saum verbreitet sich etwas an der Stelle, wo die Kerne liegen. Das Zentrum der Schaumannschen Körperchen ist im Gegensatz zu

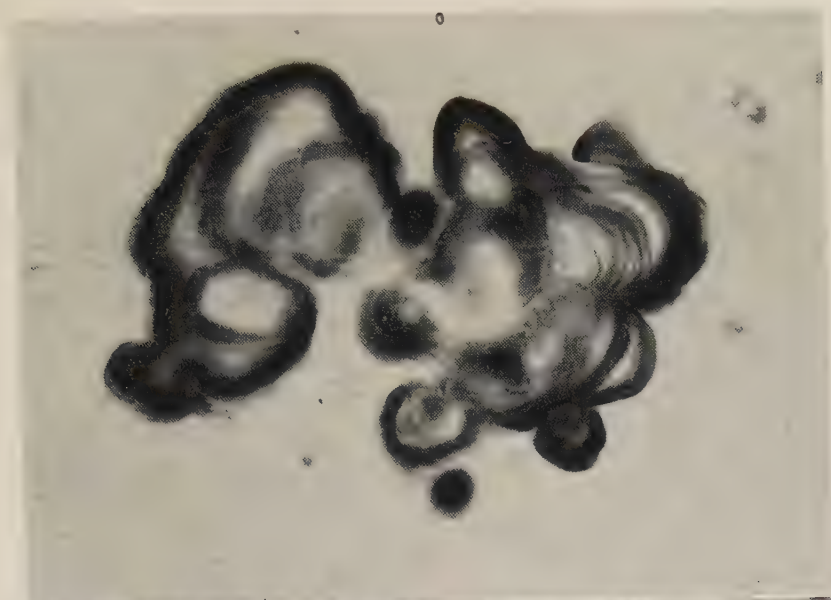


Abb. 3.

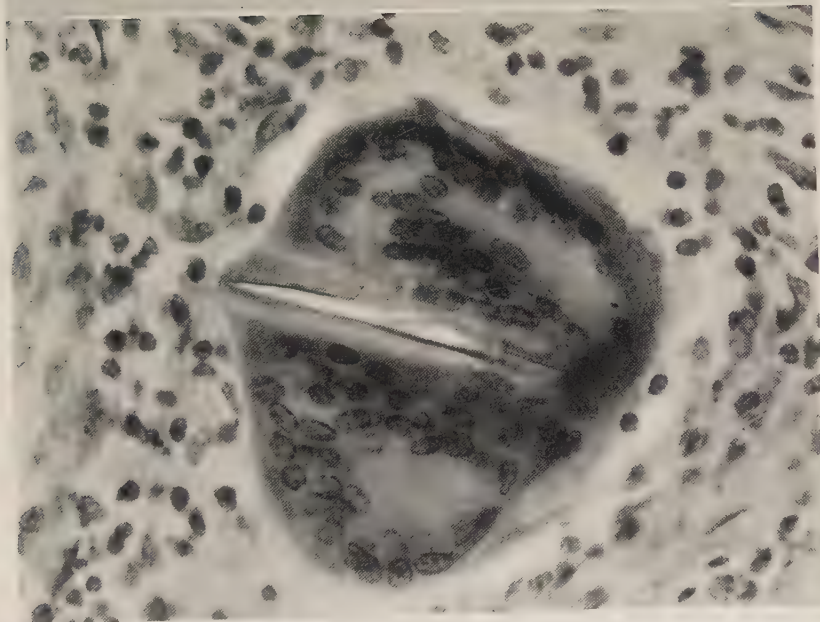


Abb. 4.

Abb. 3. Mehrfach geschichtetes und verkalktes Konkrement, im Infrarotlicht photographiert, durch welches die Schichtung besser zur Darstellung gelangt. Vergr. 600 $\times$.

Abb. 4. Stabförmiger Einschuß mit leicht angedeuteter Verkalkung in der Riesenzelle vom «Mischtyp». Vergr. 600 $\times$.

peripheren Teilen immer durchsichtig und doppelbrechend. Diese Eigenschaften dürften mit der kristalloiden Vorstufe der Einschlüsse in Zusammenhang zu bringen sein. Dieser Kern nun wird von konzentrisch angeordneten und mehr oder weniger stark verkalkten Lamellen umschlossen. Im HE-Präparat erscheinen die Lamellen tiefblau gefärbt; zwischen ihnen besteht ein optisch leerer Raum von sehr wechselnder Ausdehnung. Der zwiebelschalenartige Aufbau eines Schaumannschen Körperchens wird mit zunehmender Größe immer deutlicher. Mit Zunahme der Lamellenzahl wird auch die Blaufärbung immer intensiver, bis das Konkrement als eine einzige homogene, verkalkte Masse mit dem zentralen transparenten, kristalloiden Kern erscheint. Diese massiv verkalkten Elemente verdrängen das Zytoplasma bis auf eine dünne Randschicht (Abb. 3). Die Kossafärbung stellt die Körperchen mehr homogen bräunlich dar, so daß der geschichtete, lamelläre Aufbau nicht so gut erkannt werden kann.

In typischen MBBS-Läsionen kommen diese Schaumannschen Körperchen ebenfalls vor. In der Kernechtrot-Färbung erscheinen die Lamellen dicker, und der in der HE-Färbung scheinbar optisch leere Raum wird durch sie ausgefüllt. Die zentraleren Lamellen sind intensiver angefärbt als die mehr peripher gelegenen. Sowohl in der Kossa- wie in der Kernechtrot-Färbung zeigt der Kern der Schaumannschen Körperchen die gleichen Eigenschaften wie in der HE-Färbung.

3. Stabförmige, sich seitlich verzweigende und verkalkte Einschlüsse.

Eine erste kurze Beschreibung dieser Einschlüsse wird von *Berg* und *Bergstrand* gegeben. In unsern Präparaten konnten sie eigenartigerweise nur in der Lunge gefunden werden. Die Gewebsreaktion ist wiederum proliferativ, und der Aufbau des entzündlichen Gewebes entspricht dem tuberkulösen Granulationsgewebe mit Epitheloid- und Riesenzellen, die außer wenigen Fremdkörperriesenzellen dem Langhansschen Typus entsprechen. Die stabförmigen Einschlüsse befinden sich in großen Zellen, welche, nach der Beschaffenheit zu schließen, ein «Mittelding» zwischen Fremdkörper- und Langhansscher Riesenzelle darstellen. Die Zellkerne können sowohl peripher wie auch zentralwärts gelagert sein. Die Riesenzellen werden von einem vorwiegend aus Rundzellen bestehenden Gewebe eingeschlossen. Die produktive Komponente ist weniger ausgeprägt.

Der Einschluß als solcher ist in seiner einfachsten Ausbildung ein dünnes stabförmiges Gebilde, das in der Länge meistens dem Durchmesser der Zelle entspricht. Der Kern des Stabes ist kristalloid, leicht gelblich gefärbt, durchsichtig und nicht doppelbrechend im polarisierten Licht. Genau wie beim Schaumannschen Körperchen lagern sich um diesen Kern herum Lamellen, die etwas dicker sind. Um die äußerste Lamelle gruppieren sich die Zellkerne. Die Länge eines solchen Stabes kann den Durchmesser der Zelle überschreiten und so die Zellwand nur auf der einen oder gar auf beiden Seiten ausbuchten (Abb. 4). Die stärker verkalkten Konkremeente erscheinen durchwegs beidseitig an ihren Enden aufgetrieben, und an den Seiten können sie Aussprossungen aufweisen. Die Sprossungen sind teilweise kaum erkennbar oder erreichen etwa ein Drittel der Stabeslänge. Die Intensität der Verkalkung nimmt mit der Größe und gegen die Peripherie hin deutlich zu. Im Zentrum liegt der immer unverkalkte stabförmige Kern, der gut gegen die verkalkten Lamellen abgesetzt ist. Mit zunehmender Größe der

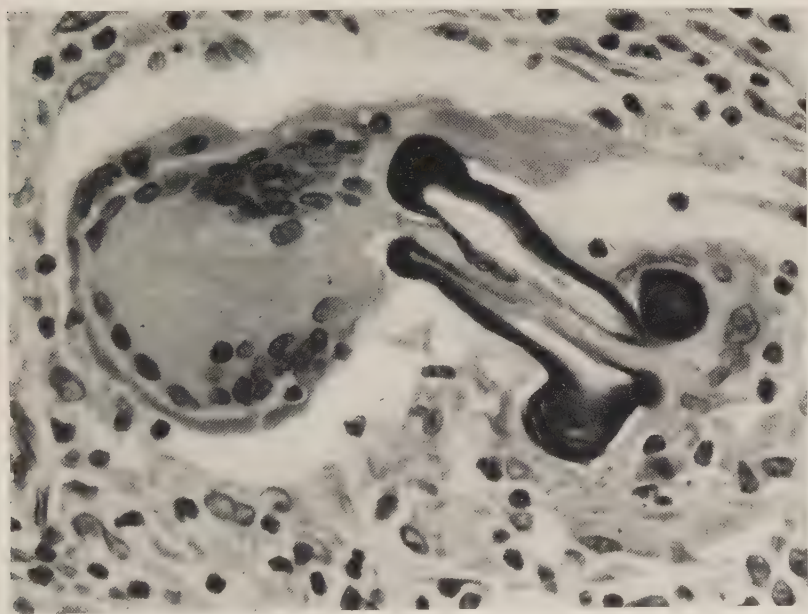


Abb. 5. Typische Langhanssche Riesenzelle mit intensiv verkalktem Einschluß, so daß die Schichtung nur noch stellenweise zur Darstellung gelangt. Die kolbige Auftreibung beider Enden wie die seitliche Ausknospung kommen gut zur Darstellung. Die Riesenzelle hat durch die Präparation gelitten. Vergr. 600 $\times$.

Einschlüsse vermindert sich die zelluläre Reaktion der Umgebung und macht einem fibrösen, zellarmen Gewebe Platz. Riesenzellen, die diese Art von Einschlüssen aufweisen, sind relativ selten; daneben können auch die beiden bereits beschriebenen Einschlußarten gefunden werden, ohne daß es möglich wäre, irgendwelche Zwischenstufen festzustellen (Abb. 5).

4. Asteroide Einschlüsse.

Eine beträchtliche Zahl neuerer Arbeiten beschäftigt sich vorwiegend mit der Genese dieser recht eigenartigen Bildungen. Einzelte Autoren glauben, daß es sich um eine spezifische Bildung des MBBS handelt. In unserm Material fanden sie sich sowohl in Fällen von MBBS als auch bei gewöhnlicher tuberkulöser Lymphadenitis und, was bisher wenig beachtet worden ist, bei andern Fremdkörpergranulomen, z. B. Fadengranulomen, sowie auch in Plasmazellen, Myelomen und in Morbus Gaucher (vgl. *Dawe*). Können die übrigen Konkreme mit mittlerer Vergrößerung gesehen werden, so bedarf es für die asteroiden der stärksten Vergrößerung. Die Granulome sind umsäumt von einem schmalen Lymphozyten-saum. Zeichen einer exsudativen Entzündung fehlen. Die Riesenzelle ist in der Regel kleiner, enthält weniger Kerne, selten über ein Dutzend. Das Protoplasma ist homogen gefärbt, kann aber vakuolenartige Aufhellungen aufweisen, in welchen bei starker Vergrößerung die asteroiden Körperchen gefunden werden können. Allerdings liegt ein solches Körperchen nicht immer in einer klaren Vakuole, sondern scheint sich aus dem Zytoplasma heraus zu bilden. Das Zentrum der asteroiden Körperchen wird von kleinsten kristalloiden, transparenten, nicht doppelbrechenden Körnchen gebildet, um welche sich ein schmaler Saum Protoplasma legt. Von diesem Saume gehen die Strahlen ab, die entweder geradlinig, spiralig oder geknickt verlaufen. Sie treten kontinuierlich in das Protoplasma ein, ohne daß sie eine Grenze erkennen lassen. Die asteroiden Körperchen mit den geknickten Strahlen erinnern viel eher an Spinnen. Zwischen den einzelnen Strahlen befindet sich ein optisch leerer Raum, und wenn er ausgefüllt ist, so zeigt er genau dieselben optischen Eigenschaften wie das Protoplasma. Das an die Vakuole angrenzende Protoplasma ist oft kleinwabig aufgelockert. In größeren Riesenzellen konnten bis drei solcher Körperchen gefunden werden (Abb. 6, 7).

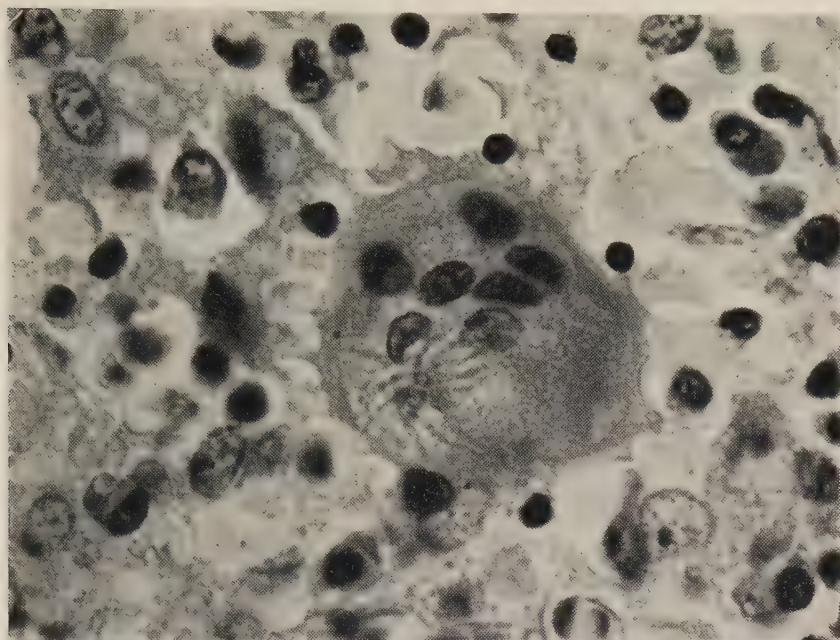


Abb. 6

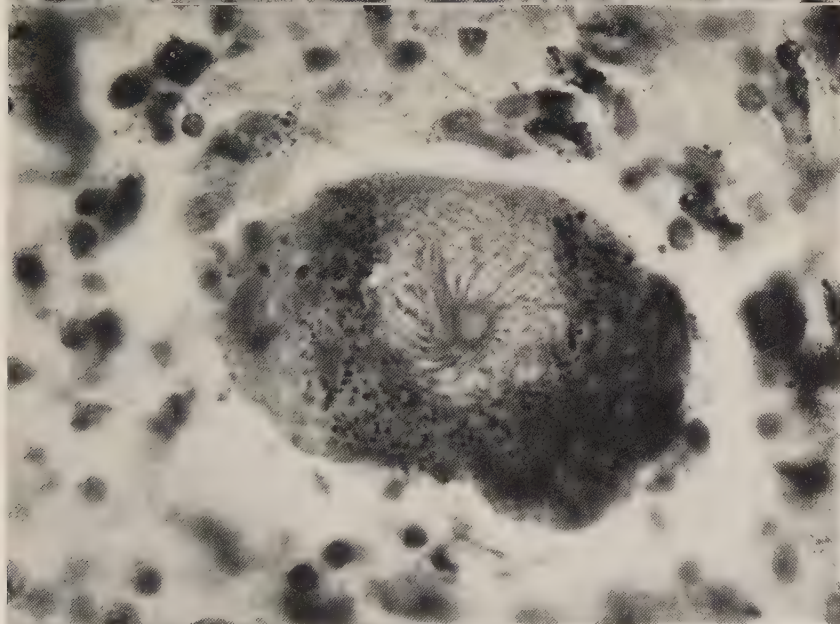


Abb. 7.

Abb. 6. Asteroides Körperchen in einer Riesenzelle mit kleinen Kristallkörnchen im Zentrum, ohne Doppelbrechung. Vergr. 1150 $\times$.

Abb. 7. Stärker ausgebildetes asteroides Körperchen mit großem solitärem, kristalloidem Konkrement im Zentrum. Aufhellung im Protoplasma zwischen den einzelnen Strahlen. Vergr. 1000 $\times$.

3. Diskussion.

Gouygou stellte in seiner Mitteilung über die Phyllolithen fest, daß sie sich nur in alten abgekapselten oder torpiden Tuberkuloseherden auffinden ließen. Von *Barrie* und *Bagoch* wurden die doppelbrechenden Partikelchen nur in Herden ausgeprägter fibröser Tuberkulose gefunden. *Burne* bemerkt ebenfalls, daß er die Schaumannschen Körperchen nur in tuberkulöser Salpingitis sehen konnte, wenn sie nur wenig oder gar keine Verkäsung aufwies. Die von uns vergleichsweise untersuchten Schnittserien exsudativer Tuberkulose der Niere und der Tube wiesen nicht das kleinste Konkrement auf. Recht zahlreich wurden die Einschlüsse in Präparaten verschiedener Organtuberkulosen, bei welchen die pathologisch-anatomische Diagnose immer den chronischen, proliferativen Verlauf hervorhob, und dann auch in Fällen von MBBS. Damit ist der Nachweis erbracht, daß diese Einschlüsse nicht für die bioptische Diagnostik des MBBS herangezogen werden können, wie *Bergstrand* es versuchte. Auch wenn der MBBS eine besondere Verlaufsform der Tuberkulose sein sollte, so dürfen diese Partikelchen trotzdem nicht als für die Tuberkulose spezifisch angesehen werden, da sie sich auch in Fremdkörperriesenzellen, Plasmazellmyelomen und Morbus Gaucher finden lassen. Ihr Vorhandensein sagt aber etwas über die Verlaufsart der Tuberkulose oder über das Verhältnis von Tuberkelbazillus und Organismus aus. Die Ausbildung solcher Konkremeute hängt sicher mit dem Grad der Resistenz des Organismus gegenüber dem Tuberkelbazillus zusammen, wie ja auch die Resistenz durch das proliferative tuberkulöse Gewebe zum Ausdruck kommt. Diese Zusammenhänge zwischen der Konkrementbildung und der Resistenz gegenüber dem Kochschen Bazillus führten *Metchnikoff* zur Phagozytenlehre. Da aber sein Versuchstier, das Ziesel (*Meriones Schowyi*), gegenüber dem Tuberkelbazillus eine hochgradige Resistenz besitzt, muß sich notgedrungen eine produktive Tuberkulose entwickeln. Die von *Metchnikoff* gezogenen Schlüsse bedürfen heute einer Revision, denn nach Untersuchungen von *Gouygou* findet sich ein Tuberkelbazillus äußerst selten in einer Riesenzone, auf jeden Fall viel seltener, als es die Häufigkeit der Einschlüsse bedingen würde. Schon *Schaumann* bezweifelte die Angaben *Metchnikoffs* und vermutete in den Einschlüssen eher Bindegewebsfasern, Haare oder gar Pilze. Später legte *Schaumann* mehr Gewicht auf die Zellfunktion, so daß er die Genese der Körperchen auf Ablagerungen um die einge-

schlossenen Substanzen zurückführte. Damit wies er *Teilum* ungewollt den Weg für seine Untersuchungen. Für die Ausbildung des typischen MBBS-Gewebes macht *Teilum* die nachweisbare Hyperglobulinose verantwortlich. Er betrachtet die Hyperglobulinämie namentlich beim MBBS als kausalen Faktor für die Entstehung der Granulome und der extragranulomatösen Veränderungen. Die extragranulomatösen Erscheinungen entstehen durch eine «hyperglobulinotische Präcipitation», als deren Resultat schließlich die Hyalinose in Erscheinung tritt. Dieser Vorgang erklärt nun auch die totale Abwesenheit von Nekrosen und die intensive, rote Anfärbung des perigranulomatösen Gewebes in den durchgesehenen Präparaten. Im Gegensatz zu *Teilum* und vielen andern Autoren konnten wir sämtliche Einschlüsse auch bei der produktiven Tuberkulose finden. Nach *Teilum* sind die MBBS-Veränderungen als eine morphologische Immunitätsreaktion aufzufassen. Diese Ansicht wäre konform mit derjenigen, daß der MBBS eine Krankheit mit hoher Immunität (positiver Anergie) ist. Bei der produktiven Tuberkulose muß es sich um dieselben Vorgänge handeln, da ja auch hier die Resistenz bzw. die Immunitätslage verbessert wird. Für diese Vorgänge wäre vor allem das RES verantwortlich zu machen. Den extrazellulären Veränderungen würde die intrazelluläre Konkrementbildung entsprechen. Die Ursache für die Ausbildung der Konkremeute wäre eine intrazelluläre Globulinpräcipitation. Der morphologische Ausdruck der beginnenden Entmischung wäre die kleinvakuolige oder wabige Veränderung des Zytoplasmas in einem scharf begrenzten Ausmaß (Abb. 1). Das Resultat der Präcipitation wären schließlich die kristalloiden, doppelbrechenden, transparenten, intrazellulär gelegenen Gebilde. Die Inkrustation mit Kalzium ist sicher auf eine sekundäre Funktion der Zelle zurückzuführen. Die Verwandtschaft zwischen den verkalkten und den kalklosen Einschlußkörperchen kann immer wieder an den im Zentrum der verkalkten Körperchen liegenden kristalloiden Kernen nachgewiesen werden. Der Kern zeigt optisch genau die gleiche Beschaffenheit wie seine wahrscheinliche Vorstufe; er zeigt das Phänomen der Doppelbrechung.

Die Deutung, welche *Orsós* diesen Konkrementen gab, kann heute nicht mehr aufrechterhalten werden oder mindestens nicht mehr mit dieser Konsequenz, wenn die immunbiologische Seite berücksichtigt wird. Würde es sich wirklich um das veränderte Zentroplasma handeln, so müßten viel mehr solcher Konkremeute

in den Riesenzellen gefunden werden, da angenommen werden darf, daß das Zentroplasma einer Riesenzelle pathologisch verändert sein muß. *Gedigk* fand keine sichern Zusammenhänge zwischen dem pathologisch veränderten Zentralapparat und den Einschlüssen und widerlegte damit *Orsós'* Auffassung.

Daß *Denton* und *Dalldorf* diese Körperchen in der Gewebsflüssigkeit fanden, kann auf zwei Arten erklärt werden. Entweder hatten die Einschlüsse eine solche Größe erreicht, daß sie die Zelle zersprengten und so in das Lumen gerieten, oder es läßt sich auch denken, daß eine Ausfällung in der Gewebsflüssigkeit selbst stattgefunden hat. Ihre Forderung aber auf Anerkennung einer nicht-tuberkulösen tuberkuloiden Gewebsveränderung kann mit dem Hinweis auf den MBBS befriedigt werden.

Einem ähnlichen Vorgang verdanken wohl auch die stabförmigen Einschlüsse ihre Entstehung. Bei der optischen Untersuchung zeigen sie die genau gleichen Eigenschaften wie die geschichteten Schaumannschen Körperchen, mit einer Ausnahme: sie sind nicht doppelbrechend. Wieso es in einen Falle zur formlosen Ausfällung und im andern Fall zu einer bestimmten Formbildung kommt, muß wohl mit der Zusammensetzung des Präcipitates zusammenhängen.

Die wenigen Autoren, die die asteroiden Körperchen bislang beschrieben haben, fanden sie in Fällen von MBBS. Es gelang uns, sie auch in tuberkulösen Geweben mit produktivem Charakter aufzufinden, wenn auch in geringer Zahl. Ob sie zwischen die klein-vakuolige, wabige Veränderung des Zytoplasmas und der kristalloiden Ausfällung gehören, ist schwer zu sagen, scheint aber doch am wahrscheinlichsten. Dagegen sprechen würde allein das Fehlen der Doppelbrechung, des im Zentrum eingelagerten, kleinen, kristalloiden Kerns.

Zusammenfassung.

Obwohl mehrere Autoren die Spezifität der Einschlußkörperchen für den Morbus Besnier-Boeck-Schaumann annehmen, steht heute fest, daß eine Spezifität weder für diese Krankheit noch für die Tuberkulose in Frage kommt. Wichtiger scheint uns die Feststellung, daß Einschlußkörperchen bei Fällen von produktiver Tuberkulose und eben auch MBBS auftreten. Sämtliche Einschlußkörper verdanken ihre Entstehung einer immunbiologischen Reaktion, die auch die extrazellulären Veränderungen hervorruft. Die

verschiedenen Arten dürften in der Reihenfolge, wie sie aufgezählt wurden, Stufen einer Entwicklung zum verkalkten Schaumannschen Körperchen hin darstellen, wobei allerdings die stabförmigen Konkreme nur schwierig einzuordnen sind.

Résumé.

Bien que les corpuscules d'inclusion dans la maladie de Besnier-Bœck-Schaumann soient considérés par de nombreux auteurs comme spécifiques, il est actuellement certain qu'il n'existe aucune spécificité ni pour cette maladie, ni pour la tuberculose. L'apparition de corpuscules d'inclusion dans des cas de tuberculose productive et de MBBS nous semble être un phénomène plus important, qui relève de réactions immunobiologiques suscitant également des modifications extracellulaires. Les différentes variétés décrites représenteraient, dans l'ordre de leur dénombrement, les étapes du développement des corpuscules calcifiés de Schaumann. Les concrémets en forme de bâtonnets y trouvent, toutefois, difficilement leur place.

Summary.

Although some authors are of the opinion that the inclusion bodies seen in cases of Besnier-Boeck-Schaumann disease (sarcoidosis) are of specific nature, it is well established today that such specific elements are out of the question for either this disease or for tuberculosis. The disclosure that inclusion bodies are seen in cases of productive tuberculosis as well as sarcoidosis appears to be a matter of more importance. These inclusion bodies owe their formation to an immunobiological reaction which also brings about extracellular changes. The different types are believed to represent steps in the development to calcified Schaumann corpuscles in the order in which they are enumerated, although the staff formed concrements can only be classified with difficulty.

Literatur.

Barrie, H., and A. Bagoch: Amer. J. Path. 29, 451, 1953. — Berg, S., und H. Bergstrand: Beitr. Klin. Tbc. 90, 536, 1937. — Bergstrand, H.: Acta path. microbiol. scand. Suppl. 26, 168, 1936. — Burne, J.: J. Path. 65, 101, 1953. — Dawe, C.: Amer. J. Path. 30, 871, 1954. — Denton, J., and G. Dalldorf: Surg. and Gyn. 50, 663, 1930. — Engle, R.: Amer. J. Path. 27, 317, 1951. — Friedmann, M.: Amer. J. Path. 20, 621, 1944. — Gedigk, P.: Virchow's Archiv 325, 366, 1954. — Gouygou, C.: Journ. Urol. 58, 263, 1952. — Gouygou, C., et J. Delarue: Sem.

Hôp. 29, 2, 1953. — *Herxheimer, G.*, und *W. Roth*: Beitr. path. Anat. 61, 1, 1916. — *Langhans, T.*: Virchow's Archiv 42, 382, 1868. — *Lübimow, N.*: Virchow's Archiv 75, 71, 1879. — *Metchnikoff, E.*: Virchow's Archiv 113, 63, 1888. — *Nußbaumer, T.*: Med. Diss. 1950. Les capillaires du follicule tuberculeux et leur rôle dans la genèse des cellules géantes de Langhans. — *Orsós, F.*: Verhandl. Dtsch. Path. Ges. 28. Tag., 95, 1935. — *Rau, L.*: Ergebn. Path. 26, 229, 1932. — *Schaumann, J.*: Acta med. scand. 106, 239, 1941. — *Sklavlem, J. H.*, and *R. J. Ritterhoff*: Amer. J. Path. 22, 493, 1946. — *Teilum, G.*: Amer. J. Path. 25, 85, 1949. — *Voldet, G.*: Schweiz. Z. Path. Bakt. 3, 222, 1940. — *Welcker, A.*: Beitr. path. Anat. 18, 534, 1895. — *Zäh, K.*: Beitr. path. Anat. 100, 126, 1938.
